

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikati n 5:

A61K 31/505, 9/18, 47/32

A2

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer:

WO 90/06115

A61K 47/34

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:

14. Juni 1990 (14.06.90)

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/EP89/01425

(22) Internationales Anmeldedatum:

24. November 1989 (24.11.89)

(30) Prioritätsdaten:

P 38 39 825.7

25. November 1988 (25.11.88) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): HEN-NING BERLIN GMBH CHEMIE- UND PHARMA-WERK [DE/DE]; Komturstraße 58-62, D-1000 Berlin 42

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): LAHR, Wolfgang [DE/ DE]; Laubacher Straße 1, D-1000 Berlin 41 (DE). WEICKGENANNT, Guido [DE/DE]; Beerenstraße 33, D-1000 Berlin 37 (DE).

(74) Anwälte: WERNER, Hans-Karsten usw.; Deichmannhaus, D-5000 Köln 1 (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), BE (europäisches Patent), CH (europäisches Patent), DE (europäisches Patent), FR (europäisches Patent), FR (europäisches Patent), FR (europäisches Patent) sches Patent), GB (europäisches Patent), IT (europäisches Patent), JP, LU (europäisches Patent), NL (europäisches Patent), SE (europäisches Patent), US.

Veröffentlicht

Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.

(54) Title: PREPARATIONS OF OXYPURINOL AND/OR ITS ALKALI OR ALKALINE EARTH SALTS

(54) Bezeichnung: ZUBEREITUNGEN DES OXIPURINOLS UND/ODER SEINER ALKALI- ODER ERDALKALISAL-

(57) Abstract

Preparations of oxypurinol and/or its alkali or alkaline earth salts in non-crystalline form contain the active ingredient in the form of a solid dispersion with pharmacologically acceptable additives. They dissolve more rapidly and more completely than oxypurinol and/or its alkali or alkaline earth salts. They can be used to manufacture drugs with high bioavailability of the active ingredient oxypurinol.

(57) Zusammenfassung

Zubereitungen des Oxipurinols und/oder seiner Alkali- oder Erdalkalisalze in nicht kristalliner Form enthalten den Wirkstoff in Form einer Feststoffdispersion mit pharmakologisch unbedenklichen Hilfsstoffen. Sie weisen eine raschere und höhere Löslichkeit auf als Oxipurinol und/oder seine Alkali- oder Erdalkalisalze. Sie können verwendet werden zur Herstellung von Arzneimitteln mit hoher Bioverfügbarkeit des Wirkstoffes Oxipurinol.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	ES	Spanien	ML	Mali
, AU	Australien	F	Finalized	MR	Mauritanien
BB	Barbados	FR	Frankreich	MW	Malawi
BE	Belgien	GA	Gabon	NL.	Niederlande
BF	Burtina Fasso	GB	Vereinigtes Königreich	. NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	RO	Rumänien
BJ	Benin	ıπ	Italien	SD	Sudan
BR	Brasilien	JP	Japan	SE	Schweden -
CA	Kanada	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SN	Senegal
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KR	Republik Korea	SU	Soviet Union
CG	Kongo	u	Liechtenstein	ш.	Tachad
CH	Schweiz	LK	Sri Lanka	TG	Togo
CM	Kamerun	m	Luxemburg	· US	Vereinigte Staaten von Amerika
DE	Deutschland, Bundesrepublik	MC	Monaco		
DK	Dänemark	MG	Madagaskar		•

<u>Zubereitungen des Oxipurinols und/oder seiner Alkali-</u> oder <u>Erdalkalisalze</u>

Oxipurinol (4,6-Dihydroxypyrazolo<3,4-d>pyrimidin) stellt den aktiven Hauptmetaboliten des für die Gichttherapie bekannten Allopurinols dar. Oxipurinol ist in Wasser und Verdauungssäften schwer löslich, weshalb es bislang wegen der damit verbundenen unzureichenden Resorbierbarkeit praktisch in der Therapie keinen Eingang gefunden hat.

- Aus der DE-OS 37 07 999 ist die Verwendung von Oxipurinol zur Verminderung von Zellschäden, und zwar in Form einer injektablen Darreichungsform, bekannt. Die orale Anwendung dieser Präparationen nach dem Stand der Technik ist nicht erwähnt und wegen der bei diesen Formen vorherrschenden pH-Werten von bis zu pH 12 wegen der zu erwartenden Verätzungen nach oraler Einnahme auch nicht praktikabel.
- Alkali- und Erdalkalisalze des Oxipurinols weisen eine verbesserte Löslichkeit gegenüber der Säure auf. Wäßrige Lösungen von Oxipurinol-Natrium-Monohydrat weisen beispielsweise einen pH-Wert von 9,5 auf und lassen Konzentrationen bei 25°C von etwa 1,5% zu. Derartige pH-Werte sind jedoch unphysiologisch.

Unter physiologischen Verhältnissen, d.h. bei pH-Werten von etwa 1,0 bis 7,5, wie sie im menschlichen Verdauungstrakt vorherrschen, ist die Löslichkeit nach wie vor unzureichend. Insbesondere die Lösungsgeschwindigkeit des Oxipurinols und seiner Salze ist gering. So wurde die Löslichkeit des Oxipurinol-Natrium-Monohydrats in 0,1 N Salzsäure, was in etwa der Acidität des nüchternen Magens entspricht, mit etwa 43 mg/l nach 5 Minuten (etwa 0,004%) bzw. 142 mg/l (etwa 0,014%) nach 60 Minuten bestimmt.

10

25

.30

Unter Lösungsgeschwindigkeit wird dabei im Sinne der vorliegenden Erfindung die Masse Substanz verstanden, die in einer bestimmten Zeit gelöst wird. Unter Löslichkeit wird hingegen die Masse Substanz verstanden, die in einer Masse bzw. einem bestimmten Volumen Lösungsmittel klar gelöst ist.

Die Löslichkeit und die Lösungsgeschwindigkeit eines Arzneimittelstoffes sind für dessen Anflutung im systemischen Kreislauf und damit für das Ausmaß der Bioverfügbarkeit geschwindigkeitsbestimmend.

Die Erfindung hat sich somit die Aufgabe gestellt, die Löslichkeit und die Lösungsgeschwindigkeit des Oxipurinols zu verbessern.

Diese Aufgabe kann überraschend einfach gelöst werden durch Zubereitungen des Oxipurinols und/oder seiner Alkali- oder Erdalkalisalze in nicht kristalliner Form, dadurch gekennzeichnet, daß sie den Wirkstoff in Form einer Feststoffdispersion enthalten mit pharmakologisch unbedenklichen Hilfsstoffen im Verhältnis 1:0,2 bis 1:10, vorzugsweise im Verhältnis 1:1 bis 1:4.

Es werden Zubereitungen erhalten, die dadurch gekennzeichnet sind, daß das darin enthaltene Oxipurinol eine Lösungsgeschwindigkeit bei einem pH-Wert zwischen 1,0 und 7,5 von mehr als 100 mg/l pro 5 Minuten besitzt.

Besonders bevorzugt sind Zubereitungen, die dadurch gekennzeichnet sind, daß die terminale Löslichkeit des darin enthaltenen Oxipurinols über der Sättigungskonzentration liegt und länger als eine Stunde aufrechterhalten wird.

Diese Zubereitungen können gewünschtenfalls auch weitere Wirkstoffe enthalten oder mit diesen vermischt vorliegen.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Zubereitungen erfolgt dadurch, daß Oxipurinol und/oder seine Alkalioder Erdalkalisalze zusammen mit den Hilfsstoffen gegebenenfalls unter Zusatz eines Lösungsmittels gelöst werden oder in einer Hilfsstoffschmelze aufgelöst werden und die erhaltenen Schmelzen oder Lösungen abgekühlt und/oder eingetrocknet werden.

10

15

20

Als Lösungsmittel wird vorzugsweise Wasser verwendet.

Als pharmakologisch unbedenkliche Hilfsstoffe kommen prinzipiell alle Hilfsstoffe in Frage, die entweder aufgeschmolzen oder mit Hilfe eines Lösungsmittel gelöst werden können, wobei solche Hilfsstoffe bevorzugt sind, in deren Schmelzen oder Lösungen auch Oxipurinol und/oder seine Alkali- oder Erdalkalisalze in erheblichem Umfang gelöst werden können. Werden derartige Schmelzen oder Lösungen rasch abgekühlt und/oder eingetrocknet, so entstehen Feststoffdispersionen oder sogenannte "feste Lösungen", in denen das Oxipurinol und/oder seine Alkali- oder Erdalkalisalze in nicht kristalliner Form vorliegen.

25

30

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Zubereitungen erfolgt beispielsweise dadurch, daß der Wirkstoff und die Hilfsstoffe miteinander aufgeschmolzen und durch Ausgießen zu Platten, Abtropfen auf gekühlte Unterlagen zu Perlen, Eingießen in vorgezogene Blisternäpfe oder Sprüherstarrung abgekühlt werden. Diese Schmelzen können gegebenenfalls auch direkt in Kapseln eindosiert werden.

15

20

25

30

Besonders einfach und schonend erfolgt die Herstellung durch Zugabe eines Lösungsmittels. Als Lösungsmittel kommen prinzipiell alle leicht entfernbaren organischen Lösungsmittel und Lösungsmittelgemische wie Alkohole und Alkohol-Wasser-Gemische in Frage. Ökologisch und ökonomisch besonders bevorzugt ist Wasser als Lösungsmittel.

Die Herstellung der Lösungen kann beispielsweise dadurch erfolgen, daß zunächst nur der Wirkstoff in dem Lösungsmittel vorgelöst wird und dann eine Lösung der Hilfsstoffe zugemischt wird. Es ist auch möglich, den Wirkstoff nachträglich in eine Lösung des Hilfsmittels einzubringen. Das Entfernen des Lösungsmittels erfolgt anschließend durch Verdunsten, Verdampfen im Vakuum, durch Sprühtrocknung oder Gefriertrocknung.

Bevorzugte Hilfsstoffe zur Herstellung der Feststoffdispersionen sind Polyethylenglykole mit mittleren Molekulargewichten von 200 bis etwa 35.000, Polyvinylpyrrolidon (z.B. Kollidon^R 17, 25, 30, 90), Polyvinylacetat, Mischpolymerisate aus Polyvinylpyrrolidon/Polyvinylacetat (z.B. Kollidon VA 64), Polyvinylalkohole unterschiedlichster Verseifungsgrade, Cellulosederivate wie Natriumcarboxymethylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Acrylsäurederivate wie Polyacrylsäure (z.B. Carbopol R), wobei die Hilfsstoffe allein oder als Mischung eingesetzt werden. Besonders bevorzugte Hilfsstoffe sind Polyethylenglykole und Polyvinylpyrrolidone. Gegebenenfalls werden zusätzlich noch Tenside oder Netzmittel zugesetzt. Das Verhāltnis Oxipurinol oder eines seiner Salze zu den verwendeten Hilfsstoffen beträgt 1:0,2 bis 1:10, wobei Verhältnisse von über 1:0,8 besonders bevorzugt sind, insbesondere wenn eine Feststoffdispersion erhalten

10

15

werden soll, die freisvon restlichen kristallinen Anteilen ist. Besonders bevorzugt werden somit Verhältnisse von 1:1 bis 1:4, um Arzneiformen herzustellen, die von der Masse oder den Abmessungen her die Verabreichung erleichtern, da besonders große Arzneiformen nicht die gewünschte Patientenkomplience gewährleisten. Die getrockneten oder erstarrten Feststoffdispersionen können entweder direkt dosisgerecht für die orale Verabreichung, beispielsweise in Form von Kapseln, abgeteilt werden oder zusammen mit weiteren Hilfsstoffen wie Füll-Zerfallsförderern, Netzmitteln, Gleit- und Schmiermitteln zu Tabletten verpreßt werden. Gegebenenfalls erhalten derartige Tabletten einen Überzug aus beispielsweise Acrylsäure- oder Cellulosederivaten, dem Pigmente und Farbstoffe zugemischt werden können. Werden bei hoher Dosierung große Arzneiformen hergestellt, die die Einnahme erschweren könnten, wie beispielsweise Tabletten, so erhalten diese eine oder mehrere Teilungskerben, so daß Bruchstücke der Arzneiform oder Teildosen verabreicht werden können.

Selbstverständlich lassen sich die Feststoffdispersionen aus Oxipurinol und/oder seinen Alkali- oder Erdalkalisalzen auch mit weiteren Wirksubstanzen zu Kombinationspräparaten verarbeiten, beispielsweise mit Benzbromaron. Des weiteren können auch Arzneiformen hergestellt werden, die Oxipurinol bevorzugt in Form einer Mischung aus Feststoffdispersion und kristallinem Wirkstoff enthalten.

Eine weitere Möglichkeit zur Herstellung von Feststoffdispersionen aus Oxipurinol oder seinen Salzen besteht
darin, zu den vorbeschriebenen Lösungen bzw. Schmelzen
vor dem Trocknen oder Erstarren weitere Hilfsstoffe
zuzugeben, die beispielsweise die Tablettierfähigkeit
der Feststoffdispersion verbessern oder die Zerfallbar-

keit der Arzneiform beschleunigen. Derartige Hilfsstoffe sind solche, die zur Bildung einer Feststoffdispersion keinen oder nur geringen Beitrag leisten, wie beispielsweise mikrokristalline Cellulose, quervernetztes
Polyvinylpyrrolidon, Lactose, Stärke usw. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels oder nach dem Erstarren wird
ein Gemisch der Dispersion mit diesen Hilfsstoffen erhalten, welches nach bekannten Verfahren zu den genannten Arzneiformen verarbeitet werden kann.

Feststoffdispersionen der vorbeschriebenen Art oder 10 daraus hergestellte Arzneiformen setzen den Wirkstoff in Kontakt mit natürlichen oder künstlichen Verdauungssäften in einem pH-Bereich von etwa 1,0 bis 7,5, also pH-Bereichwerten, wie sie im menschlichen Verdauungstrakt vorherrschen, rasch frei. Insbesondere ist die 15 Lösungsgeschwindigkeit des Oxipurinols oder eines seiner Salze im stark sauren Bereich, nämlich bei pH-Werten von etwa 1,0 bis 2,0, also Verhältnissen, wie sie im nüchternen Zustand im Magen vorherrschen können, gegenüber den reinen Wirkstoffen um ein Mehrfaches er-20 höht, wobei diejenige Menge gelöster Wirkstoff als Maß für die Lösungsgeschwindigkeit gilt, die nach 5 Minuten Verweilzeit im Prüfmedium gelöst vorliegt.

Die Löslichkeit eines Feststoffes ist unter normierten
Bedingungen eine Stoffkonstante. Für Oxipurinol-Natrium-Monohydrat wurde beispielsweise gefunden, daß die maximale Löslichkeit nach 24 Stunden bei etwa 280 mg/l Lösungsmittel liegt, um nach weiteren 24 Stunden langsam wieder abzufallen. Somit kann die Löslichkeit des Oxipurinol-Natrium-Monohydrats als Stoffkonstante mit etwa 260 mg/l festgelegt werden. Mit der erhöhten Lösungsgeschwindigkeit der erfindungsgemäßen Zubereitungen geht parallel eine erhöhte Löslichkeit einher, die zu übersättigten Lösungen führt. Es war deshalb überraschend

festzustellen, daß sich aus den erfindungsgemäßen Zubereitungen ine erhöhte "terminale Löslichkeit" ergibt, die zumindest mehrere Stunden aufrechterhalten wird, um erst dann entsprechend der Löslichkeit als Stoffkonstante wieder bis zum Sättigungsgrad der Lösung abzufallen.

5

10

Durch die erhöhte Lösungsgeschwindigkeit und erhöhte "terminale Löslichkeit" des Oxipurinols bzw. seiner Salze kann der Wirkstoff schnell und in hohem Maße resorbiert werden. Er ist entsprechend gut bioverfügbar. Die erfindungsgemäßen Zubereitungen sind demnach bestens geeignet zur Verwendung in Arzneimitteln zur Behandlung der Hyperurikämie bzw. der Gicht.

In den nachfolgenden Beispielen sind die erfindungsge-15 mäßen Zubereitungen, ihre Herstellung und ihre Verwendung näher erläutert.

"我们的大家,我们们是一点中心的特别的"我们的"为他说。他就是一点 ing the control of th

genty or grand seethije gaety werdig kan take to ke her ye. A

20

30

1. .2

1. H 2. T 3:

DOCID: <WO___9006115A2_I_>

<u>Beispiel l</u>

	Oxipurinol-Natrium-Monohydrat	6,0 g
	Polyethylenglycol	• •
-	(Mittl. MolGewicht 6000)	18,0 g
	Polyvinylpyrrolidon	-
5_	(Kollidon ^R 25)	6,0 g
	Destilliertes Wasser	96,0 g

Polyethylenglycol und Kollidon^R werden in Wasser vorgelöst. Unter Erwärmen wird das Oxipurinol-Salz gelöst.

Die praktisch klare Lösung wird im Vakuum zur Trockne eingedampft.

Es entstehen glasige Produkte, die nach mikroskopischer Beurteilung keine Kristalle enthalten.

15

Beispiel 2

	Oxipurinol-Natrium-Monohydrat	2,0 g
	Polyvinylalkohol	
20	(Mowiol ^R , Typ 8-88)	2,0 g
	Polyethylenglykol -	
-	(Mittl. MolGewicht 6000)	1,0 g
-	Destilliertes Wasser	40,0 q

Nacheinander werden Polyvinylalkohol, Polyethylenglykol und das Oxipurinol-Salz unter Erwärmen in Wasser gelöst. Nach dem Abdampfen des Wassers im Vakuum entsteht ein glasiges, praktisch kristallfreies Produkt.

30 Beispiel 3

Oxipurinol-Natrium-Monohydrat	1,0	g
Destilliertes Wasser	30,0	q

Polyvinylpyrrolidon/Polyvinylacetat-Mischpolymerisat
(Kollidon^R VA 64) 1,0 g
Polyethylenglykol
(Mittl. Mol.-Gewicht 6000) 1,0 g

Oxipurinol wird in Wasser unter Erwärmen gelöst. Nach Zugabe von Kollidon^R und Polyethylenglykol wird die klare Lösung zur Trockne eingedampft.

Beispiel 4

10

Oxipurinol-Natrium-Monohydrat 5,0 g
Destilliertes Wasser 250,0 g
Polyvinylpyrrolidon/Polyvinylacetat-Mischpolymerisat

(Kollidon^R VA 64) 2,5 g
Polyethylenglykol
(Mittl. Mol.-Gewicht 10000) 2,5 g

Oxipurinol wird in Wasser unter Erwärmen gelöst. Nach

Zugabe von Kollidon^R und Polyethylenglykol wird die klare Lösung im Sprühtrockner in einem Heißluftstrom von ca. 150°C getrocknet.

Reispiel 5

25

Oxipurinol (freie Säure) 5,0 g
Destilliertes Wasser 100,0 g
Polyvinylpyrrolidon/Polyvinylacetat-Mischpolymerisat

(Kollidon^R VA 64) 1,0 g
Polyethylenglykol
(Mittl. Mol.-Gewicht 6000) 1,0 g

ź

Oxipurinol wird in Wasser bei 95°C gelöst. Nach Zugabe von Kollidon^R und Polyethylenglykol erfolgt im Vakuum Eindampfen zur Trockne.

Beispiel 6

5	Oxipurinol-Natrium-Monohydrat	0,5	g
,• · .	Destilliertes Wasser	50,0	g
	Hydroxypropylcellulose	2,0	g

Oxipurinol wird in Wasser bei 80°C gelöst. Die Cellulose wird in der Lösung suspendiert und unter Rühren
abkühlen gelassen. Die klare Lösung wird im Vakuum zur
Trockne eingedampft.

<u>Beispiel 7</u>

Oxipurinol-Natrium-Monohydrat 10,0 q Destilliertes Wasser 50,0 a Polyvinylpyrrolidon/Polyvinylacetat-Mischpolymerisat 20 (Kollidon^R VA 64) 5,0 g Polyethylenglykol (Mittl. Mol.-Gewicht 10000) 5,0 g Mikrokristalline Cellulose (Avicel^R PH 102) 25 872 B. C. C. C. C. C. C. C.

Oxipurinol wird in Wasser bei 70°C gelöst. Nach Zugabe von Kolliden^R und Polyethylenglykol wird in die klare Lösung die mikrokristalline Cellulose eingerührt. Die Suspension wird im Vakuum zur Trockne eingedampft.

15

rakku: <u>Bred**i srpilse l**ida</u> ied kritaktych oblov jedaku.

and the second of the second o

	Oxipurinol-Natrium-Monohydrat	5,0	g:
	Destilliertes Wasser	250,0	g
	Polyvinylpyrrolidon/Polyvi-		
	nylacetat-Mischpolymerisat		
5_	(Kollidon ^R VA 64)	2,5	g.
	Polyethylenglykol		
	(Mittl. MolGewicht 10000)	2,5	g

Die Herstellung der Feststoffdispersion erfolgt analog

10
Beispiel 3.

	Feststoffdispersion		3,00 g
	Quervernetztes Polyvinyl-		
	pyrrolidon		
15	(Polyplasdone ^R XL)		1,50 g
	Stearinsäure		0,06 g
	Hochdisperse Kieselsäure		
	(Aerosil ^R 200)	ı	0,09 q
			4,65 g

20

25

30

Die Oxipurinol-haltige Feststoffdispersion wurde mit den angegebenen Hilfsstoffen vermischt und zu Tabletten mit einem Gehalt von 150 mg Wirkstoff verpreßt. 2 Tabletten, entsprechend 300 mg Oxipurinol-Natrium-Monohydrat, wurden auf Freisetzung des Wirkstoffes geprüft.

A SERVICE STREET

Die erfindungsgemäßen Formen wurden im Vergleich zu feingemörsertem, kristallinem Oxipurinol-Natrium-Monohydrat auf ihre Löslichkeit bzw. Lösungsgeschwindigkeit geprüft.

Prüfmodell:

Dissolution-Tester: United States Pharmakopöe (USP XXI)

Prüfmedium:

0,1 N-Salzsäure

Prüfvolumen:

1000 ml

Prüftemperatur:

37°C

Umdrehungs-

geschwindigkeit:

90 U/min.

Die Messungen erfolgten spektralphotometrisch bei 245 nm. Die Meßergebnisse sind aus der nachfolgenden 10 Tabelle 1 ersichtlich.

15

20

25

30

1235 W.

Tabelle 1: Gelöste Menge Wirkstoff in mg/Liter (kumulierte Werte) aus:

	Vergleich	Bsp. 1 1. Versuch	Bsp. 1 2. Versuch	Bsp. 1 3. Versuch	Bsp. 4	Bsp. 7	Bsp. 8
5 Min.	43	228	434	360	350	357	255
10 Min.	62	245	429	380	384	388	267
20 Min.	88	262	t	ı	417	409	278
30 Min.	115	266	406	377	413	411	285
45 Min.	126		384	!	402	409	285
60 Min.	142	270	•	381	407	411	289
180 Min	207	ı	340	374	404	393	287
24 std.	280	276	246	ı	ı		,
48 Std.	263	l	1	•		1	ı

Die rfindungsgemäßen Zubereitungen setzen demnach den darin enthaltenen Wirkstoff gegenüber dem Vergleich bereits nach einer Meßzeit von 5 Minuten beschleunigt frei, so daß sich die Lösungsgeschwindigkeit beispielhaft von etwa 43 mg/5 min. auf etwa 430 mg/5 min. steigern läßt. Entsprechend hoch ist die terminale Löslichkeit, da der Wirkstoff nicht sofort wieder rekristallisiert, sondern im gelösten Zustand während seiner Verweilzeit im Magen und oberen Verdauungstrakt ausreichend lange zur Resorption zur Verfügung steht.

Darüber hinaus belegen die Ergebnisse aus Tabelle 2, daß die erfindungsgemäßen Zubereitungen auch in dem beanspruchten pH-Wert-Bereich von etwa 1,0 bis 7,5 eine der kristallinen Form überlegenen Löslichkeit aufweisen.

15

20

25

30

Tabelle 2:

(3. Versuch) in Abhängigkeit vom pH-Wert und der Zeit im Vergleich zu kristallinem Wirkstoff (Werte in mg/Liter) Löslichkeit gemäß Bsp. 1

pH- Zeit Wert		pH = 1.5	Hď	pH = 3.0	∦d ·	рн = 4.5	łd	pH = 6.5
	krist.	krist. Feststoff- krist. Feststoff- krist. Feststoff- krist. Feststoff	krist.	Feststoff- dispersion	krist.	Feststoff- dispersion	krist.	Feststoff ² dispersion
5 Minuten	43	360	81	382	85	435	243	502 3 5
10 Minuten	62	380	110	402	110	431	261	528 0
60 Minuten	143	381	222	398	243	423	290	562

WO 90/06115 PCT/EP89/01425

្ទាស់ ប្រធានសំព្នាស់ នៅ ស្ព**ាលស្គាល់** ស្រីសង្គ សមានបានប្រធាន សំពីស្រីសាស្ត្រី ស្រីសាស្ត្រីសាស្ត្រី ស្គ្រីស្គាស់ ស្ត្រីស្ត្រី ស្ត្រីស្ត្រី សមានបានប្រធានសំព

- 16 -

<u>Patentansprüche</u>

- 1. Zubereitungen des Oxipurinols und/oder seiner Alkalioder Erdalkalisalze in nicht kristalliner Form, dadurch
 gekennzeichnet, daß sie den Wirkstoff in Form einer
 Feststoffdispersion enthalten mit pharmakologisch unbedenklichen Hilfsstoffen im Verhältnis 1:0,2 bis 1:10,
 vorzugsweise im Verhältnis 1:1 bis 1:4.
- 2. Zubereitung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das darin enthaltene Oxipurinol eine Lösungsgeschwindigkeit bei einem pH-Wert zwischen 1,0 und 7,5 von mehr als 100 mg/l pro 5 Minuten besitzt.
- 3. Zubereitung gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die terminale Löslichkeit des darin enthaltenen Oxipurinols über der Sättigungskonzentration liegt und länger als eine Stunde aufrechterhalten wird.
- 4. Zubereitung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß sie weitere Wirkstoffe enthalten oder mit diesen vermischt vorliegen.
- 5. Verfahren zur Herstellung von Zubereitungen des Oxipurinols und/oder seiner Alkali- oder Erdalkalisalze in
 nicht kristalliner Form, dadurch gekennzeichnet, daß
 der Wirkstoff mit pharmakologisch unbedenklichen Hilfsstoffen im Verhältnis 1:0,2 bis 1:10, vorzugsweise im
 Verhältnis 1:1 bis 1:4, gegebenenfalls unter Zusatz
 eines Lösungsmittels gelöst wird oder in ein r Hilfsstoffschmelze aufgelöst wird und die erhaltenen
 Schmelzen oder Lösung n unter Vermeidung von Rekristallisationen abgekühlt und/ oder eingetrocknet werden.

- 6. Verfahren gemäß Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß als Lösungsmittel Wass r verwendet wird.
- 7. Verwendung von Zubereitungen gemäß einem der Ansprüche l bis 4 zur Herstellung von enteral applizierbaren Arzneimitteln.
- 8. Verwendung gemäß Anspruch 7 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung der Hyperurikämie und der Gicht.

្លាយក្រុម ប្រធានប្រធានប្រធានប្រធានប្រធានប្រធានប្រធានប្រធានប្រធានប្រធានប្រធានប្រធានប្រធានប្រធានប្រធានប្រធានប្រ លួក ស្រុក ស្រុស ស្រុក 25 ស្រុក ស្រុក

25) ಇದು ಅಧಿವರಿಗಳು ಸಂಖ್ಯ ಸಹಕಾಗುವರು ಅಥವಾ ಸಹಕಾಗಿಸಿದ ಭಾಗವಾಗಿ ಅಕ್ಟಿಗೆ ಬೆಳಕಿ ನಿರ್ಣಾಧಕಾಗಿ ವಿವರಣ ಬಡುವಾಡಿ ಪರಿಕರ್ಗಳು ಹಮ್ಮಿ ಚಿನ್ನವಾಗಿಗಳು ಪ್ರಮುಖ

.

DOCID: <WO___9006115A2_I_>

The second secon

TO DESCRIPTION OF A SECRETARY OF A S

The second of th

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM Internationales Büro



(51) Internationale Patentklassifikation 5:

A61K 31/505, 9/18, 47/32 A61K 47/34

(11) Int rnationale Veröffentlichungsnummer:

WO 90/06115

A3

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:

14. Juni 1990 (14.06.90)

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/EP89/01425

(22) Internationales Anmeldedatum:

24. November 1989 (24.11.89)

(30) Prioritätsdaten:

P 38 39 825.7

25. November 1988 (25.11.88) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): HENNING BERLIN GMBH CHEMIE- UND PHARMA-WERK [DE/DE]; Komturstraße 58-62, D-1000 Berlin 42

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): LAHR, Wolfgang [DE/DE]; Laubacher Straße 1, D-1000 Berlin 41 (DE). WEICKGENANNT, Guido [DE/DE]; Beerenstraße 33, D-1000 Berlin 37 (DE).

(74) Anwälte: WERNER, Hans-Karsten usw.; Deichmannhaus, D-5000 Köln 1 (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), BE (europäisches Patent), CH (europäisches Patent), DE (europäisches Pa päisches Patent), ES (europäisches Patent), FR (europäisches Patent), GB (europäisches Patent), IT (europäisches Patent), JP, LU (europäisches Patent), NL (europäisches Patent), SE (europäisches Patent), US.

Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassen Frist. Veröffenslichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchen-23. August 1990 (23.08.90) berichts:

(54) Title: PREPARATIONS OF OXYPURINOL AND/OR ITS ALKALI OR ALKALINE EARTH SALTS

(54) Bezeichnung: ZUBEREITUNGEN DES OXIPURINOLS UND/ODER SEINER ALKALI- ODER ERDALKALISAL-ZE

(57) Abstract

Preparations of oxypurinol and/or its alkali or alkaline earth salts in non-crystalline form contain the active ingredient in the form of a solid dispersion with pharmacologically acceptable additives. They dissolve more rapidly and more completely than oxypurinol and/or its alkali or alkaline earth salts. They can be used to manufacture drugs with high bioavailability of the active ingredient oxypurinol.

(57) Zusammenfassung

Zubereitungen des Oxipurinols und/oder seiner Alkali- oder Erdalkalisalze in nicht kristalliner Form enthalten den Wirkstoff in Form einer Feststoffdispersion mit pharmakologisch unbedenklichen Hilfsstoffen. Sie weisen eine raschere und höhere Löslichkeit auf als Oxipurinol und/oder seine Alkali- oder Erdalkalisalze. Sie können verwendet werden zur Herstellung von Arzneimitteln mit hoher Bioverfügbarkeit des Wirkstoffes Oxipurinol.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/EP 89/01425

			international Application No 1 C 1 / L	1 03/01/120
		N OF SUBJECT MATTER (if several class		<u> </u>
Accordin	g to Internat	ional Patent Classification (IPC) or to both Nat	ional Classification and IPC	
	E	•		
Int.	C1.5: /	A61K 31/505, A61K 9/18, A6	1K=47/32, A61K=47/34	· · · 🚊 · · ·
	S SEARC			
		Minimum Docume	atolian Sanahad 7	
		William Docume		
Classification System Classifica			Classification Symbols	
į	E			
Int.	c1.5	A61K		
				<u> </u>
		Documentation Searched other	than Minimum Documentation	
	*	to the Extent that such Documents	are Included in the Fields Searched	•
			·	
III. DOC	UMENTS C	ONSIDERED TO BE RELEVANT9		
Category *		ion of Document, 11 with Indication, where app	ropriate of the relevant naccance 12	Relevant to Claim No. 13
Category	· Citat	ion of Document, with indication, where app	nopriate, of the felevant passages	Resevant to Claim No.
Α	GB. A.	, 975850 (THE WELLCOME FOU	NDATION)	1
	13	November 1964	•	
	1		•	
	>6	ee page 6, example 2		
_			0 44 3 1 4075	i
Α		cal Abstracts, vol.83, No.	2, 14 July 19/5	
i	((Columbus, Ohio, US),		
	l j.	H. Collett et al.: "Effec	ts of polyvinylpyrro-	
		done on the solubility an		
allopurinol", see page 340, abstract 15544t,				
& J. Pharm. Pharmacol. 1974, 26, Suppl.,84P-85P				
				1
Α	DF. A	, 2546371 (SANDOZ-PATENT-G	mbH)	
		April 1977		
	-	1 April 1977		1
_	_			
Α		al of Pharmaceutical Scien	ces, vol. 60.	
	l No	o. 9, September 1971,	• •	
		n Loung Chiou et al.: "Ph	armaceutical	
		oplications of solid dispe		
			131011 3/300113 ,	
	pe	iges 1281-1302		
÷	_	•	•	•
			-	
	ļ			
			-	
	47			<u> </u>
* Specia	al categories	of cited documents: 10	"T" later document published after th	
"A" doc	ument defin	ing the general state of the art which is not	or priority date and not in conflicted to understand the principle	ct with the application but
considered to be of particular relevance			invention	or moory anderlying are
		nt but published on or after the international	"X" document of particular relevance	
filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or		h may throw doubts on priority claim(s) or	cannot be considered novel or involve an inventive step	cannot be considered to
whi	ich is cited	to establish the publication date of another	"Y" document of particular relevance	e; the claimed invention
		r special reason (as specified) ring to an oral disclosure, use, exhibition or	cannot be considered to involve a document is combined with one	an inventive step when the
	er means	g to an oral disclosure, use, extribution of	ments, such combination being o	bvious to a person skilled
		shed prior to the international filing date but	in the art.	atont family
iate	n than the b	riority date claimed	"&" document member of the same p	atont lamny
IV. CERT	FICATION	·		
Date of th	e Actual Co	mpletion of the International Search	Date of Mailing of this International Se	arch Report
			·	•
.U3 I	111v 100	00 (03.07.90)	19 July 1990 (19.07.9	0)
	nal Searchin		Signature of Authorized Officer	
ciiiauol	ocai Ciiin	g radiotity	C.g.iataro et Authorizad Officei	
Euro	pean Pa	tent Office		
	,		<u> </u>	

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 1985)

ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.

EP 8901425

SA 32539

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 13/07/90

The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date		nt family nber(s)	Publication date
GB-A- 975850		US-A- US-A- US-A-	3497307 3519716 3626064	24 - 02 - 70 07-07-70 07-12-71
DE-A- 2546371	21-04-77	None		

FORM P0479

INTERNATIONALER_RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 89/01425

I KI ASSIEIKATION DES ANNEI DUNGSOSOTIONA	202,2	2 05/01425
I. KLASSIFIKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach	(bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle	anzugeben) ⁶
Int.Cl ⁵ A 61 K 31/505, A 61 K	9/18, A 61 K 47/32, A 61	77 47 70 4
	7/10, A 61 K 4//32, A 61	K 4//34
II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE		
Klassifikationssystem	ter Mindestprufstoff ⁷	
	Klassifikationssymbole	
Int.CI.5 A 61 K		
Recherchierte nicht zum Mindestprüfst unter die recherch	off gehörende Veröffentlichungen, soweit diese lierten Sachgebiete fallen ⁸	
III. EINSCHLÄGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN ⁹		
Art* Kennzeichnung der Veröffentlichung ¹¹ ,soweit erford	erlich unter Angabe der maßgeblichen Teile 12	Betr. Anspruch Nr. 13
A GB, A, 975850 (THE WELLO 18. November 1964 siehe Seite 6, Beisp	OME FOUNDATION)	1
A Chemical Abstracts, Band 1975, (Columbus, Ohi J.H. Collett et al.: polyvinylpyrrolidone and dissolution rate siehe Seite 340, Zus & J. Pharm. Pharmaco 84P-85P	o, US), "Effects of on the solubility of allopurinol", ammenfassung 15544t,	
A DE, A, 2546371 (SANDOZ-P 21. April 1977	ATENT-GmbH)	
Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen 10:		
"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)	meldedatum oder dem Prioritätsdatum ist und mit der Anmeldung nicht kollid Verständnis des der Erfindung zugrun oder der ihr zugrundeliegenden Theorie: "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeu te Erfindung kann nicht als neu oder au keit beruhend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeu	veröffentlicht worden iert, sondern nur zum ndeliegenden Prinzips angegeben ist tung; die beanspruch- f erfinderischer Tätig-
"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist	te Erfindung kann nicht als auf erfind ruhend betrachtet werden, wenn die einer oder mehreren anderen Veröffentl gorie in Verbindung gebracht wird und einen Fachmann naheliegend ist "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben	erischer Tätigkeit be- Veröffentlichung mit ichungen dieser Kate- diese Verbindung für
V. BESCHEINIGUNG		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherch	penherichts
3. Juli 1990	1 9. 17. 90	
Internationale Recherchenbehörde	Unterschrift des bevollmächtigten Bedienste	
Eur päis hes Patentamt	-the are	N. KUIPER
	I I I I I I I I I I I I I I I I I I I	IN. NUIPER

ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR. EP 8901425

SA 32539

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben.

Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am 13/07/90 Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
GB-A- 975850		US-A- US-A- US-A-	3497307 3519716 3626064	24-02-70 07-07-70 07-12-71
DE-A- 2546371	21-04-77	Keine		
	·•			
		¥ •		
		4	•	
	•			÷
,	*	7		
			- t	
			•	
			-	•

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang : siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr.12/82

EPO PORM P0473